Aus der Inneren Abteilung des Landeskrankenhauses zu Kassel.
Leiter: Prof. Dr. E. Toenniessen.

Ein Beitrag zur Frage der Agranulocytose.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Gesamten Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Günther Schreiber

aus Kassel.

Marburg/Lahn, 1934.

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh/Westf.

Aus der Inneren Abteilung des Landeskrankenhauses zu Kassel.
Leiter: Prof. Dr. E. Toenniessen.

Ein Beitrag zur Frage der Agranulocytose.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Gesamten Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Günther Schreiber

aus Kassel.

Marburg/Lahn, 1934.

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh/Westf.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 25. III. 1933.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Prof. Dr. Schwenkenbecher.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Krankheitsbild der Agranulocytose, das bekanntlich von W. Schultz im Jahre 1922 erstmalig aufgestellt wurde, ist noch nicht vollständig geklärt. Die Mitteilung weiterer Fälle erscheint daher begründet, zumal, wenn sie von dem ursprünglich beschriebenen Krankheitsbild abweichen. Damit sind auch Zweck und Zielsetzung der nachfolgenden Ausführungen angezeigt. Zunächst soll auf die

Ursprüngliche Aufstellung und Charakterisierung des Krankheitsbildes der Agranulocytose nach Schultz

mit einigen Worten eingegangen werden. Den ersten Fall veröffentlichte W. Schultz unter dem Namen Angina agranulocytica, womit er den Begriff der Angina in den Vordergrund der Betrachtungen stellte. Erst später, als die besondere Bedeutung des Blutbildes noch mehr ersichtlich war, prägte er den Namen „Agranulocytose". In der Folgezeit wurden von anderen Autoren noch die verschiedensten Namen vorgeschlagen und benutzt, die ebenfalls auf den Granulocytenschwund als den wesentlichen Bestandteil dieses Krankheitsbildes hinwiesen. Mit der zunehmenden Bedeutung dieses Symptoms setzte sich die sehr prägnante Namengebung von Schultz allgemein durch.

Ein hochgradiger Schwund der Granulocyten d. h. also der Neutro-Baso- und Eosinophilen im strömenden Blut, bei gleichzeitiger Herabsetzung der Gesamtleukocytenzahl, ist bereits früher bei Sepsis, Leukämie und anderen Erkrankungen beobachtet und beschrieben worden. Besonders Nägeli hat hierauf hingewiesen und gezeigt, daß im allgemeinen Erkrankungen, in deren Verlauf Granulocytenschwund auftritt, besonders ungünstig verlaufen. Die Veröffentlichungen von Sternberg, Stursberg und Türk verdienen hier ebenfalls besondere Beachtung. In allen diesen Fällen wird jedoch der Befund des Granulocytenschwundes lediglich als ein interessantes Symptom im Verlauf einer bekannten Erkrankung gewertet. Im Gegensatz hierzu wollte nun Schultz durch seine Fälle zeigen, daß die Agranulocytose ein völlig selbständiges Krankheitsbild sei oder doch sein könne, für das ein noch unbekannter Erreger oder ein Toxin verantwortlich gemacht werden müsse.

Zur Stützung dieser Ansicht wies Sch. auf ein fest umrissenes Symptomenbild hin, das er als notwendig für die Diagnosestellung „Agranulocytose" kennzeichnete. Diese Symptome waren: Akuter Beginn mit hohem Fieber, kurze Krankheitsdauer, tödlicher Ausgang, hochgradige Verminderung der Gesamtleukocytenzahl, besonders auf Kosten der Granulierten; ferner Gelbsucht, Ulcerationen, Nekrosen, diphtheroide Beläge und gangränöse Prozesse im Rachen, zumal an den Tonsillen, sowie an Zunge, Zahnfleisch, Kehl-

kopf, Magen-Darmkanal, Scheide usw. Dazu kamen als besondere Charakteristica das Fehlen von Anämie und Blutungsbereitschaft, insbesondere Fehlen von Hautblutungen, sowie normale Blutplättchenzahlen. Als Ursache nahm er einen noch unbekannten Erreger oder ein Toxin an, wodurch das leukopoetische System, also das Knochenmark, gelähmt werden soll. Dieses scharf umrissene Symptomenbild läßt es in der Tat zunächst berechtigt erscheinen, von einem streng umschriebenen Krankheitsbild sui generis zu sprechen. Nachfolgend soll jedoch versucht werden, darzulegen, daß sich diese Symptomatologie und damit auch die Ansicht, die Agranulocytose sei eine primär eigene Erkrankung, nicht aufrecht erhalten läßt.

Spätere Beobachtungen und Einwendungen gegen Schultz

haben bereits eine Abgrenzung gegen andere Krankheitsbilder erheblich erschwert. Ein Ueberblick über die zahlreichen veröffentlichten Fälle zeigt, daß nur sehr wenige von ihnen völlig dem oben geschilderten Symptomenbild der A. entsprechen. Allerdings weichen viele Fälle nur wenig von dem Bild ab — oft fehlt nur eines der geforderten Symptome, oder es tritt ein anderes hinzu — aber man findet auch sehr viele, die in zahlreichen Punkten nicht der A. Schultzes entsprechen. Einige schließlich gehen in ganz andere Krankheitsbilder über. Aber allen diesen Fällen gemeinsam ist der Granulocytenschwund als auffallendes oder beherrschendes Symptom. Schon diese Gemeinsamkeit einer so besonderen Krankheitserscheinung ist für den unbefangenen Beobachter auffällig. Auch Sch. hat sich dieser Tatsache nicht verschließen können. Im Laufe der Zeit hat er daher manche seiner Forderungen fallen lassen und andererseits Fälle anerkennen müssen, die dieses oder jenes nicht zu seinem ursprünglich beschriebenen Krankheitsbild gehörige Symptom aufwiesen.

Als erstes ließ sich schon sehr bald die Anschauung, daß nur Frauen mittleren Alters von der Erkrankung befallen würden, nicht mehr aufrecht erhalten, da einige ganz einwandfreie Fälle bei Kindern beiderlei Geschlechts und bei Männern beobachtet wurden. Auch der Ikterus, der als Characteristicum aufgeführt war und dessen Fehlen unter anderem zur Ablehnung eines von Lauter veröffentlichten Falles führte, konnte nicht als notwendiges Symptom aufrecht erhalten werden. Auch in einigen von Sch. selbst veröffentlichten Fällen war kein Ikterus vorhanden.

Ein plötzlicher Beginn mit Schüttelfrost wird vielfach vermißt, ebenso der akute Verlauf. Vielmehr ist auch bei Fällen, die sonst von Sch. durchaus als A. anerkannt werden, schleichender Beginn und ein sich oft über Wochen und Monate hinziehender Verlauf beobachtet worden.

Besonders hingewiesen worden ist auch auf das Fehlen primärer Infektionsherde und Sch. hat es als gegen das Vorliegen einer Sepsis sprechend bewertet. Demgegenüber ist festzustellen, daß sich in den anamnestischen Angaben wiederholt Mitteilungen über

vorhergegangene infektiöse Erkrankungen finden. An diese hatte sich dann entweder sofort oder nach längerer Zeit das Bild der A. angeschlossen. Zweifellos kann man eine ganze Reihe dieser vorausgehenden Erkrankungen durchaus als Quelle einer Allgemeininfektion ansehen. Andererseits muß gegenüber der Argumentation von Sch. und anderen darauf hingewiesen werden, daß doch auch bei einwandfreien Sepsisfällen sehr häufig keinerlei Feststellungen darüber möglich sind, wo der eigentliche Krankheitsherd zu suchen ist. Im übrigen sei hierzu auf einen späteren Abschnitt verwiesen, in dem noch einiges über die möglichen Ursachen der A. gesagt wird. Der bei einigen Fällen beobachtete fieberlose Verlauf ist ebenfalls nicht als Argument gegen eine Sepsis verwertbar, da auch bei dieser Erkrankung fieberlose Zustände sehr wohl vorkommen.

Im Laufe der Jahre hat Sch. noch eine ganze Anzahl symptomatologische Einzelheiten bei eigenen Veröffentlichungen erwähnt, die er ursprünglich ablehnte. Gerade diese Nebensymptome sind aber auch eine häufige Begleiterscheinung bei Allgemeininfektionen. Erwähnt seien hier verschiedene Hautaffektionen wie Herpes, erysipelähnliche Rötungen, Fleckchenausschlag, Blasen, papulöses Exanthem. Ferner Gingivitis und Konjunctivitis. Schließlich sind, wenn auch meistens geringgradige, Lymphdrüsen- und Milzschwellungen bei diesen später veröffentlichten Fällen erwähnt worden, auf deren Fehlen bei A. früher immer besonders hingewiesen wurde. Gewiß erscheinen diese Feinheiten gegenüber den Hauptsymptomen vielleicht unwichtig. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß das Vorhandensein eines oder mehrerer dieser Nebensymptome als Begründung benutzt wurde, um von anderen Autoren veröffentlichte Fälle als A. abzulehnen, auch wenn sonst alles dem Bild der A. entsprach.

Da sich nun Sch. der Tatsache, daß der Granulocytenschwund häufig vorkommt, ohne daß das Krankheitsbild im übrigen der von ihm beschriebenen Form entspricht, auf die Dauer nicht hat verschließen können, hat er eine Einteilung in echte und symptomatische Agranulocytose vorgenommen. Dabei will er unter symptomatischer A. alle die Fälle verstanden wissen, die eine bekannte Ursache haben, oder im Verlauf bekannter Erkrankungen vorkommen. Die oben gemachten Ausführungen zeigen schon eine so starke Auflockerung des ursprünglich scharf umrissenen Symptomenbildes, daß diese Einteilung sehr viel weniger überzeugend und einleuchtend erscheint, als bei der ersten Betrachtung.

Als Hauptstützen der Schultzschen Anschauung bleiben demnach vor allem die angebliche Nichtbeteiligung des roten Blutbildes, die fehlende hämorrhagische Diathese und die normalen Blutplättchenzahlen bestehen.

Der jetzige Stand der Frage

dürfte — wie nachfolgend näher ausgeführt werden soll — so zu bewerten sein, daß auch in dieser Hinsicht die Aufstellung eines besonderen Krankheitsbildes n i c h t berechtigt erscheint.

Wenn man die Kasuistik zunächst auf die Angaben über das rote Blutbild durchsieht, so findet man in sehr vielen Fällen keine genauen Angaben hierüber. Soweit Untersuchungsbefunde angegeben sind, weist ein erheblicher Teil der Fälle früher oder später eine verschieden starke Anämie auf, während ein verhältnismäßig kleiner Teil in dieser Richtung keinerlei Veränderungen zeigt. Zwar hat Sch. die Möglichkeit geringgradiger Anämie im Verlauf der A. später zugestanden, aber jede stärkere Abnahme des Hämoglobingehaltes und der Erythrocytenzahl lehnt er nach wie vor als nicht zum Krankheitsbild gehörig ab. Es erscheint jedoch nicht recht begründet bei der A. eine solche Ausnahme zu machen, wo bekanntermaßen im Verlauf sehr vieler — ja wohl der meisten — infektiös-toxischen und fieberhaften Erkrankungen (und als eine solche wird auch die A. angesprochen) eine mehr oder weniger schwere sekundäre Anämie vorkommt oder zum mindesten vorkommen kann.

In der Tat zeigt sich auch, daß gerade schleichend verlaufene Fälle von Agranulocytose (erwähnt seien die Veröffentlichungen von Hirsch, David, Zadek, Brogsitter) zu stärkerer Beteiligung des roten Blutbildes führen. Hierdurch ist wohl auch die zuerst erfolgte strikte Ablehnung jeglicher Anämie erklärt, da sämtliche anfangs veröffentlichten Fälle sehr schnell tödlich ausliefen. Zur Ausbildung einer sekundären Anämie war daher bei ihnen gar keine Zeit vorhanden. Wenn andererseits bei einigen Fällen schon sehr früh derartige Veränderungen des Blutbildes aufgetreten sind, so würde das vielleicht durch besonders stark toxische Eigenschaften des Erregers dieser Fälle oder durch eine sehr geringe Widerstandskraft des erythropoetischen Systems bei dem betreffenden Individuum zu erklären sein. Jedenfalls erscheint es nicht notwendig, zur Erklärung dieser Veränderungen einen Erreger mit spezieller Affinität zum roten Blutbildungssystem anzunehmen. Soweit Sch. eine Blutarmut als Begleitsymptom erwähnt oder anerkennt, glaubt er besondere Gründe hierfür verantwortlich machen zu müssen. In einigen Fällen mögen solche akzidentellen Gründe wirklich vorhanden sein. Andererseits liegt aber beispielsweise kein Grund vor, aus der Tatsache, daß ein an A. erkranktes Kind bereits drei Wochen vor Auftreten der eigentlichen Krankheitserscheinungen nicht recht wohl war und keine oder nur sehr geringe Nahrungsmengen zu sich genommen hatte, den Schluß zu ziehen, daß dieser Umstand als Ursache für die auftretende Anämie anzusehen sei. Vielmehr läßt es sich leichter und wahrscheinlicher erklären, daß das vorhergegangene Unwohlsein eben bereits der Ausdruck einer schweren Allgemeininfektion gewesen ist, die sich schleichend entwickelt hat und erst nach drei Wochen äußerlich manifest geworden ist. In diesem Sinne kann man auch das Vorstadium für die Anämie verantwortlich machen. Es sei ferner noch darauf hingewiesen, daß auch zahlreiche Sepsisfälle bekannt sind, die wochenlang bestanden haben, ohne eine Aenderung des roten Blutbildes aufzuweisen.

Man kann also aus dem Vorhandensein und dem Grad der Anämie keine sicheren Rückschlüsse auf die Schwere und den Verlauf

der Krankheit ziehen. Ebensowenig kann man aber auch aus dem Verhalten des erythropoetischen Systems ein eigenes Krankheitsbild konstruieren oder mit seiner Hilfe derartige Differenzierungen vornehmen. Die Schädigung des roten Blutbildungssystems ist eben, geradeso wie in anderen Fällen, auch hier nur der Ausdruck der infektiös-toxischen Allgemeinschädigung. Ob und in welchem Grade diese auftritt, mag manchmal auch noch von anderen Umständen abhängen.

Will man die Bedeutung der Thrombocytenzahlen und der hämorrhagischen Diathese für die Symptomatologie des Krankheitsbildes richtig einschätzen, so muß man beachten, daß beide durchaus nicht immer parallel gehen. Nicht jede Thrombopenie führt zu Blutungen und andererseits findet sich manchmal auch Blutungsbereitschaft (Petechien und Ekchymosen) bei ganz normalen und sogar bei erhöhten Thrombocytenzahlen. Die Tatsache, daß Thrombopenie nicht unbedingt Blutungen verursacht, erklärt sich dadurch, daß erst noch besondere Umstände zu der bestehenden Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit hinzutreten müssen, wie Verletzungen, Zerreißbarkeit der Gefäßwände u. a. mehr. Umgekehrt können beispielsweise im Verlaufe einer Infektionskrankheit auftretende Gefäßwandschädigungen Blutungen erleichtern oder verursachen, obwohl normale Thrombocytenwerte vorhanden sind. In der Agranulocytoseliteratur finden sich auch gerade hierfür zwei besonders deutliche Beispiele. Zadek fand in einem Fall, der im übrigen der Schultzschen Symptomatologie entsprach, eine erhebliche Verminderung der Thrombocytenzahlen, ohne daß intra vitam oder bei der Sektion irgendwelche Blutungen nachweisbar waren. Dagegen traten bei einem von Bantz veröffentlichten Fall Blutungen in die Haut, die Conjunctiven und den Augenhintergrund auf, obwohl die Thrombocytenwerte nicht nur normal, sondern sogar erhöht waren. Obschon sich in der Literatur der A. nur recht wenige Angaben über die Blutplättchenzahlen finden, kann man doch schon aus diesen beiden Fällen entnehmen, daß sich in dieser Beziehung keine festen Grenzen ziehen lassen. Das geht auch aus Beobachtungen bei anderen Krankheiten hervor (Stahl, Nägeli). Außer bei Sepsis und einigen anderen Erkrankungen, wo sie häufig symptomatisch auftreten, können Purpuraflecke bei allen möglichen Intoxikationen unter den verschiedensten Umständen vorkommen. Im übrigen finden sich unter den Fällen von Schultz auch eine ganze Anzahl mit klinisch oder pathologisch-anatomisch nachgewiesenen Blutungen, die sich allerdings in ziemlich kleinen Grenzen halten. Jedoch genügt diese Tatsache, daß die Blutungen keinen größeren Umfang angenommen haben, wohl kaum dazu, um ihren durch Allgemeininfektion bedingten Charakter zu bestreiten. Dazu kann auch nicht der Hinweis dienen, daß die Blutungen nur an inneren Organen aufgetreten seien, was außerdem nur in einem Teil der Fälle zutrifft. Aus dem Gesagten geht ferner hervor, daß eine derartig scharfe Trennung zwischen Thrombopenie, Panmyelophthise und Agranulocytose, wie sie Stern und Hartmann durchgeführt

wissen wollen, unmöglich ist. In mancher Beziehung ist zweifellos die Einteilung in Fälle mit Beteiligung aller drei Blutbildungssysteme (Panmyelophthise), und in solche Fälle mit Schädigung nur je eines Systems bei höchstens sekundärer Beteiligung der beiden anderen (Agranulocytose und essentielle Thrombopenie) zutreffend und differentialdiagnostisch verwertbar. Aber es ist ein Ding der Unmöglichkeit, alle Krankheitsbilder derartig zu schematisieren, ohne Uebergänge von einem zum anderen zu übersehen. An anderer Stelle wurde schon dargelegt, daß Anämie, Thrombocytenzahlen und Blutungen hier differentialdiagnostisch nicht verwertbar sind. Eine Trennung zwischen einer Panmyelophthise und Agranulocytose auf Grund der Beteiligung des roten Blutbildes ist daher nicht möglich, da dieses eben auch bei einer A. verändert sein kann. Ebenso, wie bei der A. hämorrhagische Diathese, Thrombopenie und Anämie auftreten, kommen andererseits häufig Sepsisfälle vor, bei denen diese Symptome fehlen. (F e e r).

In der Literatur finden sich in der Tat Beispiele dafür, daß Uebergänge von der Panmyelophthise über die Agranulocytose und die lymphatische Reaktion zur Neutropenie bei septischen Erkrankungen bestehen. So beschreibt Z a d e k, wie in einem Fall zunächst lymphatische Reaktion auftrat, während der myeloische Apparat bereits seine Reaktionsfähigkeit verloren hatte; schließlich erlahmte dann auch der gewissermaßen vom Körper als Reserve benutzte lymphatische Apparat. A. v. D o m a r u s veröffentlichte einen Fall, bei dem er mit Hilfe des Anreicherungsverfahrens von Dr. M e n g l e r einen großen Teil der im Blut kreisenden lymphoiden Zellen als Myeloblasten nachweisen konnte. Es ergab sich ein Bild wie bei der Myeloblastenleukämie. Da aber alle anderen Symptome der Agranulocytose entsprachen, war an der Diagnose nicht zu zweifeln. D o m a r u s deutete diesen Befund, falls er nicht bei entsprechendem Verfahren auch bei den übrigen A.-Fällen gefunden werden sollte, so, daß in diesem Falle die Leukopoese in gewissen Resten — nämlich den Urformen des myeloischen Gewebes — erhalten geblieben ist. Von hier aus wäre dann die Regeneration erfolgt, die bei tödlichen Fällen ausbleibt. Diese Hypothese bedarf, auch nach Ansicht des Autors, natürlich der Bestätigung durch genaue Untersuchung entsprechender Fälle. J e d e n f a l l s z e i g t d i e s e B e o b a c h t u n g a b e r d i e V a r i a t i o n s f ä h i g k e i t d e s m o r p h o l o g i s c h e n B l u t b i l d e s b e i d e r A g r a n u l o c y t o s e. B a n t z ist der Ansicht, daß eine lymphatische Reaktion bei gleichzeitiger Hypoleukocytose, wie sie bei manchen Anginen 1918 von D e u s s i n g beobachtet wurden, nicht vorliege, da die Lymphocytenzahlen nur relativ vermehrt sind. Im allgemeinen trifft das wohl zu, aber unter seinen eigenen Fällen findet sich auch einer, der zunächst eine starke absolute Steigerung der Lymphocytenzahlen aufwies. Diese gingen dann zurück und erst später trat der Granulocytenschwund mit nur noch 900 weißen Zellen im cmm deutlich auf. Es kam hier also erst zu einer Lähmung des lymphatischen Apparates nach der des myeloischen. In

einem anderen Fall war das myeloische System völlig erschöpft, während das lymphatische nicht vernichtet wurde. Die Erkrankung heilte glatt aus. Man hat an diese Beobachtungen die Frage geknüpft, ob hier eine verhältnismäßig gutartige Infektion vorgelegen hat, oder ob dem lymphatischen Apparat besonders starke Abwehrkräfte zuzusprechen seien. Eine sichere Antwort ist hierauf natürlich nicht möglich, es sind aber jedenfalls auch noch andere Erklärungsmöglichkeiten denkbar. Zahlreiche Uebergänge finden sich auch zu der Sepsis im üblichen Sinne. Einerseits zeigen viele der als Agranulocytose veröffentlichten Fälle anfangs noch hohe Neutrophilenzahlen, andererseits weisen zahlreiche Allgemeininfektionen das typische Blutbild der Agranulocytose auf. Aus alle dem geht aber auch hervor, wie wichtig es für die Beurteilung ist, in welchem Zeitpunkt der Erkrankung die Blutuntersuchungen beginnen. Findet man anfänglich noch reichlich Neutrophile und vermehrte Lymphocyten, so sind in einem späteren Zeitpunkt bereits typisch agranulocytotische Blutbilder vorhanden, während noch später vielleicht schon wieder Erholung eingetreten ist oder der Uebergang in ein anderes Bild erfolgt. Zum Teil ist es hierauf zurückzuführen, daß eine große Zahl von Krankheitsbildern unter anderen Namen veröffentlicht sind, die zweifellos in das Gebiet der Agranulocytose hineingehören, wie es von Schültz gekennzeichnet wird.

Die bakteriologischen Untersuchungen

und Ergebnisse nehmen einen besonderen Platz in den Betrachtungen über die Agranulocytose ein. Es ist zweifellos richtig, daß in der Mehrzahl der Fälle ein positiver Bakterienbefund nicht zu erzielen war. Diese Tatsache ist nun von Autoren, die den spezifischen Charakter der Agranulocytose vertreten, dafür angeführt worden, daß es sich hier nicht um eine Allgemeininfektion mit einem der bekannten Sepsiserreger handeln könne. Diese Behauptung erscheint aus verschiedenen Gründen nicht haltbar. Zunächst ist darauf hinzuweisen, daß in einem sehr erheblichen Prozentsatz der Fälle überhaupt keine bakteriellen Untersuchungen angestellt worden sind; teils weil die Zeit zu kurz war, teils aus irgend welchen anderen unbekannten Gründen. Sehr oft ist ferner nur ein einziger Blutaussaatversuch vorgenommen worden, der dann negativ ausgefallen ist. Dazu ist zu bemerken, daß ein einmaliger negativer bakteriologischer Blutbefund eigentlich garnichts besagt. Selbst ein wiederholter negativer Ausgang der Untersuchung hat noch keine Beweiskraft. Besonders Schottmüller hat sich mit diesen Fragen sehr eingehend befaßt und gezeigt, daß außerordentlich zahlreiche Blutkulturen notwendig sind, um eine Sepsis ausschließen zu können. In manchen Fällen hat er bis zu 15 solcher Kulturen angelegt und schließlich doch ein positives Resultat erzielt. Auch Lenhartz hat die gleichen Beobachtungen gemacht. Von den Fragen der Technik und Behandlung der Kulturen und ihren Fehlerquellen soll hier ganz abgesehen werden. Dagegen ist sehr wesentlich die

Tatsache, daß die Erreger nicht dauernd, sondern nur in gewissen Zeitabständen im Blut zu kreisen pflegen. Selbst nach einem solchen akuten Uebertritt von Bakterien in die Blutbahn pflegt man sie hier aber nicht sehr lange zu finden. Vielmehr sind sie im allgemeinen bereits nach etwa einer Viertelstunde wieder verschwunden oder jedenfalls nicht mehr nachweisbar. Diese Tatsachen zeigen klar, daß es nicht möglich ist, die einmaligen oder wenigen — mehr als drei Versuche sind selten angestellt worden — negativ ausgefallenen bakteriellen Blutuntersuchungen als Beweis gegen das Vorliegen einer Sepsis zu verwenden. Demgegenüber sind die Fälle ganz besonders wichtig und von erheblicher Beweiskraft, in denen einwandfrei intra vitam Erreger aus dem Blut gezüchtet werden konnten. Aber auch der Bakteriennachweis im Leichenblut kann durchaus die Diagnose Sepsis erhärten. Auf diese Frage soll später noch eingegangen werden. Jedenfalls fällt mit diesen Feststellungen ein sehr wesentliches Argument der Autoren fort, die für den spezifischen Charakter der Agranulocytose eintreten.

Aehnlich wie die Nekrosen als eine sekundäre Erscheinung erklärt werden, die durch die Herabsetzung der körperlichen Widerstandskraft durch die Agranulocytose bedingt ist, sind auch die positiven Bakterienbefunde von den betreffenden Autoren als sekundäre Infektion gedeutet worden. Für diese Ansicht wurde nicht zuletzt das Argument ins Feld geführt, daß die Bakterienbefunde so stark von einander variierten. Nach dem bisher gesagten läßt sich jedoch hierfür eine andere einleuchtende Erklärung finden. Zwar war die teilweise vertretene Meinung, die Agranulocytose sei eine besondere Form einer bestimmten Sepsisart (z. B. nahm Zikowski eine Streptokokkensepsis an) nicht haltbar. Dagegen sind die verschiedenartigen Bakterienbefunde ohne weiteres verständlich und erklärt, wenn man die Agranulocytose als eine Reaktion des Körpers auf die verschiedensten Schädlichkeiten ansieht. Dieses Auftreten von Granulocytenschwund als Symptom bei den verschiedensten Erkrankungen wird ja übrigens auch von Schultz zugegeben. Nur glaubt er Fälle mit bekannter Ursache von denen abtrennen zu müssen, wo eine ursächlich verantwortlich zu machende Schädlichkeit nicht nachzuweisen ist. Es würde also bei sonst völlig gleichem Symptomenbild der Fall mit positivem Bakteriennachweis als Sepsis gelten, während der andere als Agranulocytose bezeichnet werden müßte, eine Trennung, die in keiner Weise haltbar ist. Die mangelnde Beweiskraft des scheinbaren Fehlens von bekannten Infektionsquellen wurde schon früher dargelegt. Abgesehen davon finden sich auch bei vielen „echten" Agranulocytosefällen anamnestisch Angaben, die auf derartige vorangegangene Schädlichkeiten hinweisen. Ebensowenig, wie man einen Herzklappenfehler oder einen Gelenkrheumatismus als Erkrankung sui generis bezeichnen wird, weil man keine infektiöse Vorerkrankung eruieren kann, ebensowenig erscheint hier eine derartige Trennung und die Annahme eines spezifischen Erregers angebracht und notwendig.

Ein eigener Fall

der auf der inneren Abteilung des Landeskrankenhauses Kassel (Leiter Prof. Dr. Toenniessen) beobachtet wurde, soll zu weiteren Betrachtungen überleiten, wobei eine — bisher nur in wenigen Fällen (Reyhe, Schäfer) beschriebene — Remission besonders Interesse verdient.

Krankengeschichte: Es handelte sich um einen 16jährigen Jungen, der unter Diphtherieverdacht in das Krankenhaus eingewiesen wurde.

Die Familienanamnese zeigte keine Besonderheiten. Er selbst hatte außer einer Rachitis keine ernstere Erkrankung durchgemacht. Vier Wochen vor der Aufnahme war er mit Halsschmerzen, Schwindelgefühl und Fieber erkrankt. In der ersten Krankheitswoche hatte er noch gearbeitet, seit drei Wochen lag er zu Bett. In der letzten Woche verschlimmerte sich der Zustand, und das Fieber stieg bis auf 40 Grad. Erst jetzt wurde ein Arzt hinzugezogen, der den Jungen 8 Tage lang behandelte und ihn dann mit obiger Diagnose einwies.

Befund: Ziemlich kleiner, mäßig genährter Patient mit außerordentlich blasser Gesichtsfarbe und schlecht durchbluteten Schleimhäuten. Geringe Cyanose und leichte Dyspnoe. Die Haut fühlt sich sehr feucht an. Keine Exantheme, keine Oedeme. Kein Geruch nach Di aus der Mundhöhle.

Kopf: Keinerlei krankhafter Befund.

Mundhöhle: Zunge belegt und trocken. Gebiß gut. Auf beiden Tonsillen geringe gelblich-weiße, nicht sehr festhaftende Beläge. Mandeln nicht besonders geschwollen. Der weiche Gaumen ist mäßig gerötet.

Hals: Beiderseits am Kieferwinkel vereinzelte kleine Lymphdrüsen. Schilddrüse o. B.

Brustkorb: o. B.

Lungen: Grenzen in normaler Höhe, gut verschieblich. Ueberall voller Klopfschall und reines Bläschenatmen.

Herz: Sehr starke Pulsation am Hals, geringere Pulsation auch an der linken vorderen Brustwand. Herzgrenzen nicht verbreitert, Spitzenstoß im 4. I. C. R., innerhalb der Mamillarlinie. Töne verwaschen, leise. Leises systolisches Geräusch über allen Ostien. A II = P II. Aktion gleich- und regelmäßig.

Puls: Klein, weich, zwischen 70 und 90 in der Minute.

Blutdruck: RR 95/70.

Bauch, Gliedmaßen, Nervensystem: o. B.

Urin und **Stuhlgang:** o. B.

Abstriche auf Diphtherie aus Nase und Rachen **negativ.**

Kein Auswurf.

Temperatur: 40,3 Grad.

Behandlung: Pinselung des Rachens mit Salvarsanlösung.

Krankheitsverlauf: 3. 10. Temperatur nur noch 39,0. Relative Bradykardie, Aussehen sehr blaß und elend. Sehr häufige Schweiß-

ausbrüche. Mandeln: Die Beläge haben sich abgestoßen, auf beiden Tonsillen einzelne weiße, eitrige Stippchen. Mandeln nicht besonders geschwollen oder gerötet. Auf der rechten Tonsille sieht man ein kleines, kraterförmiges, in die Tiefe gehendes Geschwür. Herzbefund unverändert. Milz nicht zu fühlen. Stechende Schmerzen in der rechten Seite. Lungen: Ueber der rechten Seite vorn lautes pleuritisches Reiben. Hinten und links kein Reiben zu hören. Puls ziemlich klein, weich, gleich- und regelmäßig.

Behandlung: Priesnitzumschläge, Digitalis und Cardiazol.

Blutaussaat: Keine pathogenen Bakterien.

Urin: o. B.

5. 10. Verschlechterung des Befindens. Temperaturen bis 40°. Immer noch heftige Schweiße. Patient ist sehr somnolent, sonst euphorisch. Ueber den abhängigen Lungenpartien vereinzelte feine Rasselgeräusche.

Blutstatus: Hb: 50% Erythroc. 3,04 Mill. F. I. 0,9. Leukocyten 3600. Im Ausstrich: Segm. 1%. Stabk.: 2%. Eos.: —; Bas.: —; kleine Lymph.: 88%; große: 9%.

9. 10. Befund unverändert. Das kleine kraterförmige Geschwür auf der rechten Mandel ist noch zu sehen. Temperaturabfall auf 37,5. Nachmittags Neosalvarsaninjektion von 0,15. Abends wieder 39,6 Fieber. Subjektives Befinden etwas besser.

Blutstatus: Hb: 65%. Leukocyten: 3400. Ausstrichpräparat: Geringe Poikilocytose und Anisocytose der Erythrocyten. Segm.: 21%; Stabk.: 13%. Eeosinoph.: 2,5%. Bas.: 0,5%. Große Lymphoc.: 2%; kleine: 59%. Monocyten: 1,5%. Myeolcyten: 0,5%.

10. 10. Die Temperatur geht weiter langsam zurück. Die Schweißausbrüche werden geringer, Patient ist weniger apathisch. Organischer Befund unverändert.

Blutstatus: Hb.: 59%. Erythr.: 2,90 Mill. Leukocyten: 3600. Ausstrich: Segm.: 50%. Stabk.: 6,5%. Eeos.: —; Bas. 1,5%. Große Lymph.: 5%; kleine 33%. Monocyten: 4%. Geringe Anisocytose.

12. 10. Temperaturen nehmen mehr und mehr ab. Subjektives Befinden bessert sich weiter sehr rasch. Tonsillen: Die Stippchen sind verschwunden. Auf der rechten Mandel besteht immer noch das kleine Geschwür. Lungen: Rechts hinten von der Spina abwärts einige trockene, reibeähnliche Geräusche. Vorn rechts ist jetzt kein Reiben mehr zu hören. Etwas Husten mit wenig Auswurf. Bei wiederholter Untersuchung fanden sich keine Tbc.-Bazillen im Auswurf. Herzbefund unverändert, Puls kräftiger. Milz auch weiterhin nicht palpabel. Leber o. B. Stuhlgang nur auf Einläufe.

15. 10. Temperaturen normal. Befinden gut. Keinerlei Beschwerden. Blutstatus: Hb.: 58%. Erythr.: 2,92 Mill. F. I. 1,0. Leukoc.: 8200. Ausstrich: Erythr.: geringe Poikilocytose und Anisocytose, keine Megalocyten. Leukoc.: Segm. 47,5%. Stabk. 18%. Eos.: —. Bas.: 0,5%. Kleine Lymph.: 30%; große: 2%. Monocyten 2%.

20. 10. Röntgenuntersuchung: Zwerchfelle beiderseits beweglich. Spitzen hellen sich gleichmäßig beim Husten auf. Rechts im Mittelfeld sieht man einen Schattenstreifen, sich nach links verjüngend,

der beim Rückwärtsbeugen des Rumpfes an Breite abnimmt. Die Aufnahme zeigt den Hilus verstärkt und verbreitert, rechts mehr als links, mit umschriebener Fleckeinlagerung.

Röntgenurteil: Interlobärer Prozeß rechts.

23. 10. Patient ist fieberfrei geblieben. Nur wenig Auswurf, der keine Tbc.-Bazillen enthält. Auf der rechten Tonsille weiterhin kleinfingernagelgroßer Defekt, der aber jetzt ganz gereinigt erscheint. Lungen: Rechts vorn unten noch geringes, abgeschwächtes pleuritisches Reiben, hinten keinerlei Geräusche mehr zu hören. Keine Schallverkürzung. Herz: Unreine erste Töne, kurzes systolisches Geräusch an der Spitze. Keine verstärkte Gefäßpulsation mehr. Puls kräftig. Leber und Milz nicht zu fühlen.

Blutstatus: Hb.: 62%. Erythr.: 4,68 Mill. F. I. 0,67. Leukoc.: 12800. Ausstrich: Erythr.: o. B. Leukoc. Segm. 56%, Stabk. 8,5%. Eos.: 1%. Bas.: 1%. Große Lymph.: 1%; kleine: 31%. Monocyten 1.5%.

24. 10. Eine neuerliche Röntgenuntersuchung der Lungen ergibt den gleichen Befund wie am 20. 10.

27. 10. Sehr gutes Befinden. Patient ist auf, fühlt sich wohl. Noch sehr blasses und elendes Aussehen. Temperatur normal. Hat in einer Woche zwei Kilo zugenommen. Lungen o. B. Blutsenkungsgeschwindigkeit stark beschleunigt: 30/120.

30. 10. Anhaltend gutes Befinden. Allgemeinbefund nicht verändert.

Blutstatus: Hb.: 92%. Eryth.: 4,60 Mill. F. I. 1,0. Leukocyten: 4200. Ausstrich: Erythr. o. B. Segm.: 26%. Stabk.: 3%. Eos.: 1%. Bas.: 1%. Große Lymph.: 1%. Kleine: 64%. Monocyten: 4%.

1. 11. Besserung hat angehalten. Patient bekommt zweimal täglich Arsacetin 0.05. Auf der rechten Tonsille noch kleinfingernagelgroßer, ganz oberflächlicher Defekt, völlig gereinigt. Noch geringe Lymphdrüsenschwellung am Hals. Temperaturen normal. Aus sozialen Gründen wird bereits die Entlassung erwogen.

3. 11. Befinden nicht mehr ganz so gut. Wieder Schmerzen auf der rechten Brustseite vorn und zwischen den Schulterblättern. Auch wieder Halsbeschwerden. Erneute Schweißausbrüche. Der Appetit läßt nach. Temperaturen leicht erhöht, bis 37,8. Rachenring und Zäpfchen gerötet. Befund an den Mandeln unverändert. Lungen: Ueber dem rechten Oberlappen hinten sehr rauhes Atmen und verlängertes Exspirium. Pleuritisches Reiben oder andere Geräusche nicht zu hören.

7. 11. Die Temperaturen sind nach und nach angestiegen, sie erreichen heute Abend 39,9 Grad. Das Befinden hat sich erheblich verschlechtert. Es besteht starke allgemeine Schwäche, Appetitlosigkeit, außerordentliche Blässe, starke Schweiße Tag und Nacht. Patient klagt über stärkere Halsschmerzen und Schmerzen in der rechten Brustseite. Lippen trocken, mit Borken belegt. Beide Mandeln, das Zäpfchen und die angrenzenden weichen Gaumenpartien sind außerordentlich stark gerötet, auf beiden stark geschwollenen Tonsillen einzelne, festhaftende weiße Stippchen. Ein Geschwür

ist nicht zu sehen. Ziemlich große Lymphdrüsenschwellung am Unterkiefer. Geringe Dyspnoe. Lungen- und Herzbefund unverändert. Milz nicht zu fühlen. Blutdruck 100/60. Blutaussaat ergibt keine pathogenen Bakterien. Rachenabstrich: keine hämolytischen Streptokokken, jedoch Pneumokokken nachgewiesen.

Blutstatus: Hb.: 90%. Erythr.: 4,86 Mill. F. I. 0,92. Leukocyten: 4400. Ausstrich: Erythr.: o. B. Segm.: 4%. Stabk.: 1,5% Eos. —; Bas.: —; Große Lymphoc.: 3%; kleine 83%. Monocyten: 8,5%.

11. 11. Befinden weiter rasch verschlechtert. Temperaturen kontinuierlich über 40 Grad. Die starke Rötung der Rachenorgane hat noch zugenommen, ebenso die Zahl der weißen Stippchen. Das kraterförmige Geschwür ist wieder aufgetreten und erscheint jetzt mit etwas Soor belegt. Sehr geringe Nahrungsaufnahme. Weiterhin sehr heftige Schweiße, Somnolenz. Das Gesicht erscheint etwas gedunsen. Nekrotisierung des Mandelprozesses ist nicht zu erkennen. Patient klagt über starke Schmerzen im Hals. Aeußerst starke Schwellung der Halsdrüsen, besonders der rechten Submandibular- und Submaxillardrüse. Jugulares frei. Geringe Dyspnoe. Herz: Nach beiden Seiten um einen Querfinger verbreitert. Leises systolisches Geräusch über allen Ostien. Lungen: Einige feuchte, feinblasige Rasselgeräusche über dem rechten Unterlappen. Sonst Lungen o. B. Leber und Milz nicht zu fühlen. Behandlung: Gurgeln mit Chinomint, Einnehmen von Chinintabletten, Injektion von 0,3 Neosalvarsan.

13. 11. Weitere Verschlechterung. Atmung jetzt etwas röchelnd, sehr viel Husten und Auswurf. Sputum auch jetzt auf Tbc. immer negativ. Patient kann wegen seiner starken Halsbeschwerden nur Flüssigkeiten zu sich nehmen. Jugulares beiderseits frei. Tonsillenbefund nicht verändert. Der rechte Unterkieferknochen ist an zirkumskripter Stelle druck- und klopfempfindlich, leichte Schwellung. (Osteomyelitis?). Keine Schüttelfröste. Puls sehr klein und weich, meist um 120. Ueber dem rechten Unterlappen hinten zahlreiche fein- bis mittelblasige Rasselgeräusche. Schmerzen in beiden Lungenseiten, besonders beim Atmen.

13. 11. Ueber beiden Seitenpartien der Lunge trockenes pleuritisches Reiben. Geringe Dämpfung rechts unten. Zahlreiche feuchte Geräusche über der ganzen rechten Lunge, vereinzelt auch über den abhängigen Teilen links.

15. 11. Weitere erhebliche Verschlechterung. Sehr starke Schmerzen im Hals und den seitlichen Thoraxpartien. Erbrechen auf jegliche feste Speisen. Heftigste Schweißausbrüche. Fieber kontinuierlich über 40 Grad. Zunehmende Somnolenz. Reichliches grünlich-gelbes Sputum (niemals rostfarbenes Sputum, Pneumococcen und Tbc.-Bazillen negativ). Die Rötung der Rachenorgane ist zurückgegangen, aber auf beiden Tonsillen noch zahlreiche festhaftende weiße Stippchen. Nekrotisierende Prozesse sind nicht zu sehen. Atmung stark beschleunigt, röchelnd. Die Schwellung am rechten Unterkieferknochen ist spontan zurückgegangen. Starke Halslymphdrüsenschwellung, besonders rechts. Jugulares o. B. Lungen: Dämpfung über dem rechten Unterlappen jetzt ziemlich intensiv,

teilweise geringes Bronchialatmen, links unten auch geringe Schallverkürzung. Außerordentlich zahlreiche fein- bis mittelblasige Rasselgeräusche. Herz: Gegenüber dem Befund vom 11. 11. keine Aenderung.

Blutstatus: Hb.: 68%. Erythr.: 4,26 Mill. F. I. 0,8. Leukocyten: 3200. Ausstrich: Erythr. o. B. Segm.: 2%. Stabk.: —; Eeos.: —; Bas.: —; Große Lymphoc.: 4%. Kleine: 90%. Monocyten: 4%.

Urinbefund: Alb.: leichte Trübung. Zucker und Urobilinogen negativ. Ziegelmehlsediment. Einzelne rote, mäßig viel weiße Blutkörperchen, vereinzelte Epithelien, viel Schleim.

16. 11. Röntgenuntersuchung: Die heutige Kontrolle zeigt im rechten Mittel- bis Oberfeld eine deutliche Verschattung, die nach unten an Dichte zunimmt, und sich scharf, fast strichförmig absetzt. Frontalaufnahme zeigt die Verschattung keilförmig nach vorn zugespitzt an der Grenze zwischen Ober- und Mittellappen. Röntgenurteil: Prozeß an der Grenze zwischen Ober- und Mittellappen.

17. 11. Verfall nimmt rasch zu. Häufiges Erbrechen. Patient ist sehr benommen. Tonsillen mit zahlreichen, festhaftenden weißen Stippchen versehen. Nekrosen auf den Tonsillen nicht sichtbar. Lymphdrüsen von Erbsengröße bis zur rechten Clavicula. Ueber den Lungen hat die Schallverkürzung beiderseits zugenommen. Ebenso der Katarrh. Das pleuritische Reiben über beiden Seitenpartien besteht weiterhin. Herzbefund unverändert. Die Milz ist unter dem Rippenbogen gerade eben fühlbar. Leber etwa drei Querfinger unter dem Rippenbogen, nicht sonderlich druckempfindlich. Keine Oedeme. Atmung röchelnd. Gegen Abend beginnende Lungenoedembildung. Auf Morphininjektion wird die Atmung besser. Injektion von 0,45 Neosalvarsan.

18. 11. Nach vorübergehender Erholung des Patienten im Lauf des Tages erfolgte der exitus letalis um 23,45 Uhr.

Zusammenfassender Obduktionsbefund:

Fleckweise nekrotisierende Glosso — Pharyngitis mit Oedem der aryepiglottischen Falten beiderseits, besonders rechts. Multiple miliare und supramiliare subpleurale Hämorrhagien in beiden Lungen, da und dort mit beginnender zentraler Abscedierung und umschriebener fiebrinöser Pleuritis. Infektiöse Milz. Keine Endokarditis, keine Nierenveränderungen.

Einzelheiten: An der hinteren Rachenwand in der Mitte 25 mm vom Schädelgrund entfernt, ein 17 mm langes, 6 mm breites, 2 mm tiefes scharfrandiges, fast vollkommen von Schorf gereinigtes Ulcus. — Am Zungengrund, in der Mitte der rechten Hälfte, ein querer 10 mm breiter, 8 mm langer Schorf. Am oberen Rand der Epiglottis rechts, 2 mm von der Mitte entfernt, ein 9 mm langer, 3 mm breiter, am Rande etwas gelockerter Schorf.

Milz: 11:7:3.5 cm groß, also nicht vergrößert, aber weich, mit noch deutlichen Follikeln.

Aus dem **Herzblut:** Einwandfreie Pneumokokken gezüchtet. (Auf Blutagar vergrünend; geimpfte Maus innerhalb zweimal 24 Stunden tot. In ihrem Blut direkt und in Kultur: Pneumokokken).

Also: **Pneumokokchämie. (Pneumokokken-Sepsis.)**

Um die Veränderungen des morphologischen Blutbildes im Verlaufe der Erkrankung besser verfolgen und übersehen zu können, ist auf der nächsten Seite eine Kurve und eine Tabelle beigefügt, auf die im weiteren Verlauf der Abhandlung noch eingegangen wird.

Epikrise: Das typische Blutbild und das Vorhandensein aller anderen Symptome ließen im vorliegenden Fall unbedenklich die Diagnose Agranulocytose im Sinne von Schultz stellen. Allerdings war auch eine sekundäre Anämie vorhanden, die aber wohl auch Sch. und seine Anhänger nicht zu einer anderen Diagnose veranlaßt haben würde. Im übrigen bestätigt das Verhalten des roten Blutbildes im vorliegenden Fall durchaus die früher vertretenen Ansichten zu dieser Frage.

Was den eben beschriebenen Fall besonders interessant macht, ist einmal der rezidivierende Verlauf, der bisher nur in wenigen Fällen von Agranulocytose (Reyhe, Schäfer) beobachtet worden ist: Schon recht bald nach der Krankenhausaufnahme bessert sich der Befund ganz wesentlich. Der Patient ist fast völlig beschwerde- und auch fieberfrei und das vorher gänzlich veränderte Blutbild zeigte wieder ein normales Verhalten. Dann kommt es ziemlich plötzlich zu einer rapiden Verschlechterung unter ganz den gleichen Krankheitserscheinungen, wie beim ersten Mal, und in etwa zwei Wochen erfolgt bereits der exitus letalis.

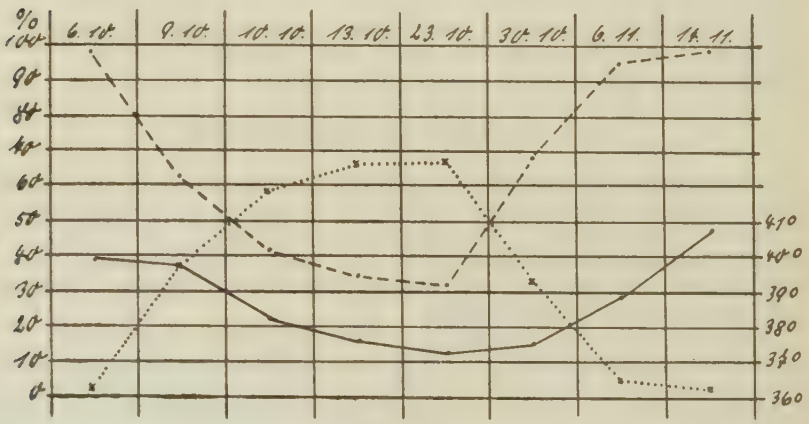

Fig. 1.

Zeichenerklärung:

..... = Zahl der Granulocyten in Prozenten.

- - - - - - - - = Zahl der Lymphocyten in Prozenten.

———— = Temperaturkurve.

Fig. 2.

Gesamtzahlen der Leukocyten und ihrer Zellgruppen.

Tag	Ges.-Leuk.-Zahl	Basophile	Eosinophile	Jugendform.	Stabkernige	Segmentkern.	kleine Lymphoc.	große Lymphoc.	Monocyten	Erythrocyten im gefärbten Präparat	
6. 10.	3600	—	—	—	72	36	3168	321	—	o. B.	
9. 10.	3400	17	85	—	442	714	2006	85	51	geringe Poikilo- und Anisocytose	Fieber
10. 10.	3600	54	—	—	234	1800	1188	180	144	geringe Anisocytose	
13. 10.	8200	41	—	—	1476	3895	2460	164	164	geringe Poikilo- und Anisocytose Megalocyten ∅	Normales Intervall
23. 10.	12800	128	128	—	1088	7168	3968	128	192	o. B.	
30. 10.	4200	42	42	—	126	1092	2688	42	168	o. B.	
6. 11.	4400	—	—	—	66	176	3652	132	374	o. B.	Fieber
14. 11.	3200	—	—	—	—	64	2880	128	128	o. B.	

Von besonderem Interesse ist es weiterhin, die Blutbilder einmal im Zusammenhang zu betrachten (s. Fig.). Es fällt dann nämlich auf, daß die Aenderungen des morphologischen Blutbildes den Aenderungen des Befindens völlig parallel gehen. Die Kurve bezw. die Tabelle bringt deutlich zum Ausdruck, wie die Zahl der Granulierten mit der Besserung und Verschlechterung des Krankheitsbildes zu- und abnimmt. Aber nicht nur die granulierten Zellen verhalten sich so, sondern auch die Lymphocyten passen sich dem Allgemeinbild genau ein, obwohl sie nicht nur relativ, sondern auch absolut vermehrt sind während der abnorm niedrigen Granulocytenwerte. Im übrigen zeigen die Blutbilder eine für die Agranulocytose geradezu typische Zusammensetzung. Eine sehr interessante weitere Beobachtung — die ebenfalls in den Abbildungen gut zum Ausdruck kommt — ist die, daß auch zwischen Temperaturkurve und dem Verhalten der Granulierten im Blut eine absolute Abhängigkeit besteht. Es läßt sich nämlich einwandfrei zeigen, daß steigenden Granulocytenzahlen fallende Temperaturen entsprechen und umgekehrt. Dagegen zeigen die Lymphocyten einen der Temperaturkurve parallelen Verlauf. Wenn man als letztes in diesem Zusammenhang die lokalen Prozesse verfolgt, so ist auch hier zu beobachten, daß sie sich entsprechend dem Verhalten der Granulierten im Blut ändern, wie die Besserung während der Remission und die alsbaldige Verschlechterung bei Wiederabnahme der granulierten Zellen zeigt. Ebenso geht es mit dem Allgemeinzustand. Zwischen allen Symptomen des Krankheitsbildes besteht somit ein gemeinsamer Zusammenhang, der durch den Erreger oder das Toxin bedingt sein muß, durch die die Erkrankung hervorgerufen wird.

Schlußfolgerungen.

Es wird ein Fall beschrieben, dessen klinische Symptome dem von Schultz aufgestellten Krankheitsbild der Agranulocytose entsprechen. Im Rachenabstrich und post mortem im Blute wurden Pneumokokken gefunden. Nach Ansicht von Schultz und seinen

Anhängern würden diese jedoch in keiner Weise für die Agranulocytose ursächlich in Frage kommen, sondern lediglich als Erreger der, erst durch die Widerstandslosigkeit des Körpers bedingten, lokalen Erscheinungen. Es würde sich also um eine Sekundärinfektion mit Pneumokokken bei ursprünglicher Agranulocytose handeln. Legt man diese Ansicht zugrunde, so ergibt sich die höchst auffallende Tatsache, daß gleichzeitig mit dem Verschwinden der Agranulocytose auch der sekundäre Krankheitsprozeß abheilt und die Temperatur zur Norm zurückgeht. Man müßte also annehmen, daß der Erreger oder die die Agranulocytose hervorrufende Schädlichkeit auf der einen, die Pneumokokken auf der anderen Seite zu genau dem gleichen Zeitpunkt ihre schädigende Wirkung verlieren würden. Als Erklärung für diese äußerst merkwürdige Erscheinung könnte angeführt werden, daß mit dem Wiederkehren oder der Vermehrung der Granulocyten die Widerstandskraft des Körpers wiederhergestellt werde, und er nun schnell die sekundäre Infektion bekämpfen könne. Eine derartige Möglichkeit erscheint aber in hohem Maße unwahrscheinlich. Einerseits sind die Granulocytenzahlen zunächst noch sehr gering und können noch keinen so großen Einfluß ausüben. Andererseits ist nicht anzunehmen, daß dem Körper nach dem Verschwinden der Agranulocytose derartig schnell und gleichmäßig die Unschädlichmachung der sekundären Schädlichkeiten gelingt. Denn derartige Prozesse kommen bei völlig normalen und sogar erhöhten Leukocytenzahlen genau so vor, also unbeeinflußt von den Granulocytenzahlen. Es ist also viel wahrscheinlicher, anzunehmen, daß die gefundenen Pneumokokken die Ursache für die ganzen Krankheitserscheinungen sind, auch wenn sie intra vitam nicht im Blut nachgewiesen werden konnten. Nun wäre ja möglich, daß dieses hier zu beobachtende Zusammentreffen der Erscheinungen zufällig gewesen ist, ihm also keinerlei Beweiskraft zukäme. So liegen aber in Wirklichkeit die Verhältnisse keineswegs, denn auch von anderen Autoren (Friedemann, Brogsitter, Kaznelson) sind wiederholt Fälle beobachtet worden, in denen Agranulocytose, Bakterieämie und örtliche Krankheitssymptome zu gleicher Zeit verschwanden. Dabei sei nochmals betont, daß in einem Teil dieser Fälle nicht nur örtlich, sondern auch intra vitam im Blut Erreger nachgewiesen worden waren. Diese Tatsache macht eigentlich die Ansicht fast zur Gewißheit, daß für sämtliche Schädlichkeiten ein bakterielles Virus verantwortlich zu machen ist, und daß nicht erst durch eine primäre Agranulocytose eine Sekundärinfektion begünstigt oder verursacht wird.

Hier sei noch eine interessante Besonderheit bei einem von Kaznelson veröffentlichten Fall angeführt, der bei dem gleichen Erreger zuerst eine Agranulocytose und dann eine Leukocytose zeigte. Der Verfasser sieht es nun für unmöglich an, daß derselbe Erreger bei gleicher Konstitution des Patienten das Knochenmark einmal reizen und einmal vernichten könne. Ein derartiger Rückschluß vom Blutbild auf das Knochenmark ist aber nicht möglich, wie auch später noch erörtert werden soll. Sehr beachtenswert ist

auch ein Fall von Zikowsky, der das typische Bild der Agranulocytose darbot und von Anfang an im Blut Streptokokkus mucosus enthielt. Außer diesen haben noch eine Reihe anderer Autoren verschiedene Bakterien im Blut nachweisen können.

Es ergibt sich also die Tatsache, daß man bei gänzlich verschiedenen Erregern, unter bisher noch unbekannten Bedingungen, das Symptom des Granulocytenschwundes findet. Dabei kann wiederum bei demselben Erreger die Erkrankung als sogenannte echte Agranulocytose verlaufen oder unter einem hiervon abweichenden Bild. Es ist deshalb zweifellos begründet, das Symptom des Granulocytenschwundes als etwas Besonderes herauszustellen, da es einerseits das Krankheitsbild oft völlig beherrscht, andererseits Zusammenhänge zwischen sonst stark voneinander abweichenden Krankheitsbildern anzeigt. Auch wird dadurch erst auf die viel ernstere und weitgehendere Schädigung des Organismus hingewiesen bei Fällen, wo zunächst nur eine Angina oder eine sonstige verhältnismäßig harmlose Erkrankung angenommen wurde. Damit ist aber nicht gesagt, daß in diesen Fällen der eigentliche Krankheitsherd an den Blutbildungsstätten zu suchen ist. Man darf über dem Granulocytenschwund nicht die anderen Symptome vergessen oder vernachlässigen, da sich sonst ein ganz falsches Bild ergeben muß. Gerade die Fälle in der Literatur, die unter anderen Namen veröffentlicht sind und teilweise neben dem Granulocytenschwund noch erhebliche andere Symptome aufweisen, zeigen, daß die Erscheinung der Agranulocytose eben nur ein Symptom ist. Ebenso, wie irgend ein anderes Merkmal bei den verschiedensten Erkrankungen, kann natürlich auch die Verminderung der granulierten Blutzellen als Symptom vorherrschen. Konzentriert man nun seine Beobachtungen auf das morphologische Blutbild und es liegt keine direkt erkennbare andere Krankheit vor, so kommt man zu dem Trugschluß, daß eine besondere Erkrankung mit besonderen Erscheinungen und Ursachen vorliegt. Die auffälligen Veränderungen des weißen Blutbildes erscheinen dann nicht als Folgen einer infektiös-toxischen Allgemeinerkrankung durch irgend einen der bekannten Erreger, sondern als Ausdruck einer Erkrankung sui generis, eben der sogenannten echten Agranulocytose. Gegen diese Ansicht sprechen außer den positiven Bakterienbefunden und den sonstigen angeführten Gründen noch die Fälle, in denen nach Benzolvergiftungen und Röntgenbestrahlungen Granulocytenschwund auftrat. Diese Erscheinung konnte auch durch Versuche bestätigt werden. Schließlich sprechen einige Beobachtungen dafür, daß auch nach antiluetischen Kuren derartige Veränderungen des Blutbildes auftreten können. Als Ursache dürfte hier wohl nicht die Lues selber in Frage kommen, wie teilweise vermutet wurde, sondern das angewandte Therapeutikum (Salvarsan).

Was **Verlauf und Prognose** der Agranulocytose anbetrifft, so haben sich die Ansichten auch hier gewandelt. Während zunächst ein foudroyanter Verlauf zur Diagnosestellung gefordert wurde, konnten schon bald auch Fälle mit chronischem Charakter be-

schrieben werden. Als schließlich einige Krankheitsfälle in Heilung ausgingen, die sonst in jeder Beziehung in das geforderte Symptomenbild der Agranulocytose hineinpaßten, konnte auch der tödliche Ausgang nicht mehr als besonderes Kennzeichen aufrecht erhalten werden. Heute sind bereits sehr viele Heilungen bekannt. Die naheliegende Vermutung, daß der Grad des Granulocytenschwundes für die Prognosestellung verwertbar wäre, läßt sich nicht bestätigen. Vielmehr wiesen eine Reihe der geheilten Fälle extrem niedrige Granulocytenwerte auf, während in einem Teil der zum Exitus gekommenen Fälle selbst kurz vor dem Tode noch verhältnismäßig hohe Werte gefunden wurden. Aehnlich steht es auch mit den anderen Krankheitssymptomen. So sind besonders schwere und zahlreiche Geschwüre und Nekrosen durchaus kein Hinweis auf eine infauste Prognose. Auch Patienten mit ganz geringen oder fehlenden Erkrankungsherden im Hals und am übrigen Körper sind zum Exitus gekommen. Also auch hier ergibt sich ein äußerst wechselvolles Bild, das zu einer Erkrankung sui generis oft nicht recht passen würde, dagegen bei einer durch wechselnde Erreger hervorgerufenen Allgemeininfektion leicht erklärlich ist. Man hat auch versucht, im übrigen morphologischen Blutbild Anzeichen für die Prognose zu finden. So ist Weiß der Meinung, daß nur die Fälle ungünstig verlaufen, die außer einer Schädigung des Granulocytensystems auch noch eine Herabsetzung der Bildung von Monocyten und Lymphocyten aufweisen. Die ersten, nach seiner Beobachtung, wieder auftauchenden granulierten Zellen waren Eosinophile. Ottenheimer dagegen hat festgestellt, daß zunächst die Monocyten zunahmen, die dann wieder an Zahl geringer wurden, als Granulocyten in größerer Menge im Blut erschienen. Er nimmt deshalb an, daß die Monocyten zuerst den Kampf gegen den Erreger aufnehmen. Diese Beobachtungen lassen sich aber ebenso wenig verallgemeinern, wie die übrigen Erscheinungen. Das zeigt schon die Gegenüberstellung der beiden obigen Untersuchungsergebnisse, wie auch der hier beschriebene Fall. Maßgebend für den Verlauf dürfte eben, neben der Widerstandskraft des betreffenden Individuums, die Schwere der Infektion (Virulenz des Erregers) sein. Demgegenüber kommt anderen Faktoren eine mehr untergeordnete Bedeutung zu.

Zur **Frage der Nosologie** des Krankheitsbildes äußert sich v. Domarus in ähnlicher Weise wie Schultz dahingehend, daß er Fälle mit gleichzeitiger stärkerer Anämie, Thrombopenie oder hämorrhagischer Diathese abgesondert wissen will. Alle übrigen Fälle von Granulocytenschwund will er gemeinsam mit der Schultz'schen Agranulocytose betrachtet wissen und konzediert dabei, daß diese Erkrankung im Verlaufe der verschiedensten Infektionen auftreten kann. Von dieser Auffassung ist es aber nur noch ein kleiner Schritt zu der letzten Konsequenz, daß man eben alle Fälle, bei denen Granulocytenschwund auftritt, zusammenfaßt, indem man die Agranulocytose als ein Symptom ansieht, das eben einmal mehr, einmal weniger im Vordergrund steht. In diesem Zusammenhang ist auch die Ansicht aufgetaucht, daß irgend ein konstitutioneller

Faktor eine wesentliche Rolle spielen müsse (Bickel). Für diese Hypothese spricht besonders der Fall Moore und Wider, wo nach einer zweijährigen Latenzzeit ein zweiter Anfall von Agranulocytose auftrat, der tödlich verlief. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle weist aber keine Anzeichen auf, die diese Anschauung stützen würden, ganz abgesehen davon, daß auch ohne konstitutionelle Gründe eine derartige Neuerkrankung vorkommen kann. Häufig ist dagegen beobachtet worden, daß bei ein und demselben Individuum in mehr oder weniger großen Zwischenräumen eine Angina oder eine ähnliche infektiöse Erkrankung auftrat, die einmal deutlich den agranulocytären Symptomenkomplex aufwies, das andere Mal dagegen eine völlig andere Reaktion des Blutbildungsapparates zeigte. Erwähnt sei schließlich noch, daß auch an hormonale Einflüsse gedacht worden ist, die das Auftreten der Agranulocytose erklären sollten (Friedemann), wobei Parallelen zur Chlorose und Thrombopenie gesucht wurden. Für diese Theorie wurden u. a. die Erfolge mit Röntgenbestrahlungen angeführt. (Während von anderer Seite agranulocytotische Blutveränderungen nach Röntgenbestrahlungen beschrieben worden sind, wird hier eine günstige Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Erkrankung nachgewiesen. Auch diese interessante Tatsache wäre bei einer durch einen bestimmten Erreger hervorgerufenen Erkrankung nicht verständlich). Anzeichen einer hormonalen Dysfunktion haben sich im übrigen bei den mit Agranucytose befallenen Individuen nicht nachweisen lassen. Diese Hypothese kann daher wohl abgelehnt werden, zumal erheblich eindeutigere Erklärungsmöglichkeiten vorhanden sind (Bakterien- und Toxinwirkung). Es läßt sich jedenfalls keine einheitliche Nosologie des Granulocytenschwundes (Agranulocytose) nachweisen, sondern die einheitliche Grundlage dieser Fälle bildet lediglich die durch irgend einen Erreger oder Giftstoff hervorgerufene Allgemeininfektion des Körpers mit ihren mannigfachen Erscheinungsformen. Die Allgemeininfektion stellt gewissermaßen den Hintergrund dar, vor dem sich die A. abspielt und von dem sie sich je nach den Umständen aus der Menge der Symptome mehr oder weniger deutlich abhebt.

Am wenigsten Meinungsdifferenzen finden sich wohl bei der Frage der **Aetiologie** insofern, als eigentlich alle Autoren eine infektiös-toxische Ursache annehmen. Der Streit geht im wesentlichen nur darum, ob ein spezifischer Erreger in Frage kommt oder nicht. Nach dem früher Gesagten muß das Vorhandensein eines bestimmten Erregers abgestritten werden. Als sicher kann nur die infektiös-toxische Natur des Granulocytenschwundes angenommen werden, deren Charakter von Fall zu Fall wechselt.

Von verschiedenen Autoren sind auch Erklärungsmöglichkeiten für das Verschwinden der Granulocyten im Blut besprochen worden. Besonders David hat hierüber nähere Ausführungen gemacht. Seine Ansicht, daß eine Schädigung der Leukocyten im Blut selbst nicht in Frage kommt, wird allgemein geteilt. Es bleiben demnach vor allem zwei Möglichkeiten bestehen: Entweder tritt eine Schä-

digung (Lähmung, Vernichtung) der Bildungsstätte der granulierten Zellen selbst auf, oder es besteht eine Behinderung der Ausschwemmung in die Blutbahn. Im ersteren Falle müßte sich wohl eine anatomisch-histologische Veränderung des Knochenmarkes ergeben, die aber nicht gefunden worden ist. David hat deshalb die Anschauung von einer Hinderung des Ausschwemmungsmechanismus für die richtige gehalten. In dem von ihm angeführten Fall ist das besonders einleuchtend, da im Knochenmark sämtliche Formen der Leukocytenreihe gefunden worden sind. Demgegenüber sind allerdings bei anderen Fällen weder mit der Oxydasereaktion noch mit anderen Mitteln Leukocyten im Knochenmark nachweisbar gewesen. Diese Tatsache könnte man sich so erklären, daß vielleicht zuerst die Ausschwemmung allein betroffen wird und erst später, zum Beispiel bei besonders langem oder toxischem Verlauf, auch die Bildungsstätte selbst in Mitleidenschaft gezogen würde. Es wäre aber auch durchaus denkbar, daß auch in dieser Hinsicht erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Fällen bestehen, also bald die eine, bald die andere Erklärung richtig wäre. Gegen eine Vernichtung der Bildungsstätte sprechen jedenfalls die in Heilung ausgegangenen Fälle, wie auch die u. a. im hier geschilderten Fall aufgetretene Remission. Eine endgültige und einwandfreie Klärung dieser Frage ist selbstverständlich zur Zeit noch nicht möglich.

Auf Grund der bisherigen Feststellungen kann man bereits vermuten, daß nennenswerte und einheitliche Ergebnisse auf dem Gebiet der Therapie nicht zu verzeichnen sein werden. Wie es bei Sepsis und anderen Allgemeininfektionen kein Mittel gibt, das mit Sicherheit auch nur in einem größeren Teil der Fälle Erfolg bringt, so ist das bei den mannigfachen, ursächlich für den Granulocytenschwund in Frage kommenden Schädlichkeiten ebensowenig zu erwarten. Diese Ueberlegung wird durch die Literatur voll und ganz bestätigt. Viele Fälle enthalten zwar gar keine Angaben über therapeutische Maßnahmen, bei vielen anderen war keine Möglichkeit gegeben, eine spezielle Therapie zu versuchen, weil sie zu foudroyant verliefen. Immerhin sind doch eine große Anzahl spezifisch therapeutischer Versuche unternommen und berichtet worden. Manchmal waren augenscheinliche Erfolge zu verzeichnen. Wieweit allerdings wirklich die Therapie den Erfolg dieser günstig ausgelaufenen Fälle bedingt hat, bleibt zum mindesten fraglich. Jedenfalls hat eine Nachprüfung der betreffenden Mittel an anderen Patienten häufig auch nicht den geringsten Einfluß auf die Erkrankung gezeigt. Die Zahl der versuchten Mittel ist sehr groß. Mehrfache Erfolge sind eigentlich nur mit Röntgenbestrahlungen der Knochen (nach Friedemann) und mit Bluttransfusionen erzielt worden. Auch hier ist aber die Zahl der negativ ausgefallenen Nachprüfungen durch andere Autoren sehr groß. Die Verschiedenartigkeit der wirksamen Mittel und ihr häufiges Versagen in anderen Fällen würde immerhin bei Annahme einer durch die verschiedensten Ursachen bedingten Allgemeininfektion bedeutend leichter verständlich sein, als bei Annahme einer spezifischen Ursache. Fest

steht, daß es eine Therapie, die wenigstens mit erheblicher Wahrscheinlichkeit erfolgreich ist, nicht gibt. Man bleibt vielmehr auf Umhertasten und Versuchen angewiesen.

Pathologisch-anatomisch wies die Mehrzahl der sezierten Fälle Nekrosen auf, die vor allem in der Mund- und Rachenhöhle sowie im Verdauungstraktus ihren Sitz hatten, teilweise aber auch im Urogenitaltraktus, der Leber und anderen Organen zu finden waren.

An diesen Nekrosen war vor allem auffällig, daß in ihrer Umgebung nur sehr geringe Gewebereaktionen und nur vereinzelte oder gar keine Leukocyten nachweisbar waren. Die Zellanhäufungen bestanden hauptsächlich aus lymphoiden Zellen. Ferner fanden sich fast überall auch Megakaryocyten und Plasmazellen. Sehr häufig waren mehr oder weniger zahlreiche Blutungen in den Geweben und verschiedenen Organen nachweisbar, und zwar auch bei Fällen, die keinerlei Anzeichen einer hämorrhagischen Diathese aufgewiesen hatten. Diese Tatsache ist deswegen besonders bemerkenswert, weil sie zeigt, daß derartige Gewebsblutungen auch bei Krankheitsfällen vorkommen, die normale Blutplättchenzahlen und keine Zeichen einer Blutungsbereitschaft zeigen. Leber, Milz und Lymphknoten wiesen keine oder uncharakteristische Veränderungen auf, zum Teil waren sie durch gleichzeitig bestehende andere Erkrankungen bedingt. Im Knochenmark waren großenteils gar keine, in anderen Fällen herabgesetzte bis normale Zellmengen der myeloischen Reihe nachweisbar, während lymphoide Zellen und Megakaryocyten immer in normaler Menge vorhanden waren. Die Oxydasereaktion fiel demnach negativ bis schwach oder positiv aus. Aanatomische Veränderungen, die auf eine Vernichtung des Knochenmarkes hinwiesen, wurden nicht gefunden. Zusammen mit der Tatsache, daß manchmal größere Leukocytenmengen im Mark gefunden wurden, und daß wiederholt nach kurzer Zwischenzeit oder sogar in der gleichen Krankheitsperiode Leukocytose auftrat, kann man aus diesem Befunde schließen, daß nur eine Hinderung der Ausschwemmung, nicht aber eine Zerstörung des leukopoetischen Apparates vorliegt. Anhaltspunkte für eine spezifische Ursache haben sich jedenfalls nicht nachweisen lassen. Erwiesen scheint lediglich zu sein, daß unter gewissen pathologischen Verhältnissen, wie sie bei der Agranulocytose vorhanden zu sein scheinen, auf Blutbildungsmechanismen zurückgegriffen wird, die man in embryonalen Entwicklungsstadien zu finden pflegt. (Entstehung roter Blutzellen in den Septen des Bindegewebes und Bildung lymphoider Zellen an der gleichen Stelle.).

Zusammenfassung:

Man kann abschließend feststellen, daß eigentlich fast nichts übrig geblieben ist, was die Aufstellung eines besonderen Krankheitsbildes und die Annahme eines spezifischen Erregers für den Granulocytenschwund notwendig erscheinen läßt. Unter den zahlreichen

veröffentlichten Fällen sind verhältnismäßig nur recht wenige, die dem geforderten Symptomenbild wirklich genau entsprechen. Dagegen ist es umgekehrt leicht, die überwiegende Mehrzahl oder auch alle derartigen Krankheitsfälle in das Bild einer Allgemeininfektion einzureihen. Gewiß passen sie nicht alle in das strenge Bild einer Sepsis mit allen Hauptsymptomen einer solchen; aber gerade bei der Diagnose Sepsis ist nicht das Fehlen oder Vorhandensein eines Symptomes maßgebend, sondern der Gesamteindruck und die Zusammenfassung aller Symptome. Und wenn man das Blutbild nicht so in den Vordergrund stellt, sondern mehr als Symptom in das Gesamtbild einordnet, finden sich fast immer Anzeichen einer septischen Erkrankung. Hinzu kommt, daß gerade die Sepsis ein so buntes und vielseitiges Bild bietet, daß sich so scharfe Trennungslinien garnicht ziehen lassen. Soweit schließlich die Agranulocytosefälle sich nicht in das Bild einer Sepsis einordnen lassen, sind sie jedenfalls leicht als Folge einer Allgemeinschädigung des Körpers im Verlauf irgend einer infektiös-toxischen Erkrankung zu erklären. Man braucht dann nicht mehr eine Einteilung im symptomatische A. (mit bekannter Entstehungsursache) und in ungeklärte, sogenannte „echte" Agranulocytoseerkrankungen vorzunehmen. Man braucht dann ferner nicht mehr nach einem spezifischen Erreger dieser besonderen Erkrankung zu suchen. Vielmehr ist die Agranulocytose dann eben nichts mehr als ein wandelbares Zustandsbild der morphologischen Blutzusammensetzung bei schweren, meist auf infektiöser Grundlage zustande gekommenen Allgemeinerkrankungen des Körpers. Diese Ansicht macht schließlich die Annahme einer konstitutionellen Minderwertigkeit überflüssig und erklärt ferner die Tatsache, daß ein- und dasselbe Individuum auf einen Infekt einmal mit Granulocytenschwund und einmal mit Leukocytose reagiert bei sonst gleichbleibendem Krankheitsbefund.

Zum Schluß meiner Ausführungen möchte ich Herrn Professor Dr. Toenniessen für die Anregung und Ueberlassung der notwendigen Unterlagen zu dieser Arbeit, sowie die liebenswürdige Unterstützung bei ihrer Ausführung meinen verbindlichsten Dank sagen. Weiterhin danke ich Herrn Professor Dr. Schwenkenbecher für die Durchsicht der Arbeit und die Uebernahme des Referates.

Günther Schreiber.

Literatur.

Hans Baltzer: Virch. Arch. 1926. Bd. 262. H. 3.
Bantz: Med. Kl. 1923,52. M. m. W. 1929, 29. Sitzungsber. Münch. Fachärzte inn. Med. 18. 3. 28.
A. Benalt: M. m. W. 1929.
L. Bickel: W. Kl. W. 1929, 37.
Blumenthal: D. m. W. 1928,26.
L. Borchardt: Med. Kl. 1930.
A. Brogsitter: Virch. Arch.
Chiari u. Redlich: W. Kl. W. 1926,52.
Christof: W. Kl. W. 1929,11.
David: Med. Kl. 1925,33.
v. Domarus: Kli. Wo. 1929.
Ehrmann: Kli. Wo. 1925,6.
Elkeles: Med. Kl. 1924, 1925,46.
Feer: Schweiz. m. W. 1926,22; D. M. W. 1927,52. Zbl. klin. Med. 108.
A. Friedemann: D. M. W. 1927,53.
Gimplinger: Med. Kl. 1924,31.
Hirsch: Med. Wo. 1927,18.
Hueber: M. m. W. 1929,21; Kli. Wo. 1930.
Jaffé: M. m. W. 1926, 48.
Jaglic: W. Kl. W. 1926,49; M. Kl. 1923,13.
Jaksch: Zbl. kl. Med. 1893; 1892,5.
Janz: M. Kl. 1929,21.
Kämmerer: Sitzb. Ver. M. Fachärzte inn. Med. 1928.
Kathan: M. M. W. 1931,25.
Kaznelson: Z. Kl. Med. 1918; Med. Kl. 1928,17.
Jul. Kleeberg: Ges. f. inn. Med. 1927.
Koehler: Dtsch. Arch. kl. Med. 155.
B. Kommerell: D. M. W. 1929.
Korad: M. Kl. 1929,30.
Kurt Landé: Kli. Wo. 1930.
Manfr. Landsberg: Kli. Wo. 1930. M. Kl. 1930.
Lasch: M. Kl. 1929,11.
Lauter: M. Kl. 1924,38.
Lenhartz: D. Arch. Kl. Med. 146 u. 159.
Leon: D. Arch. kl. Med. 143.
R. Leuchtenberger: Fol. hämat. (Lpzg.) 39. H.-J. Kli. Wo. 1930,36.
Licht u. Hartmann: D. M. W. 1925,37.
Lindemann: Kli. Wo. 1930.
Mengler: 1929,17.
Müller: Med. Kl. 1921,41.

Nägeli: Blutkrankheiten (Springer) 1923.
W. Nipperdey: Kli. Wo. 1930.
Nothmann: Kli. Wo. 1928,45.
Oeller: Z. Kl. Med. 95.
E. Oppikofer: Kli. Wo. 1930. Beitr. path. Anat. 1930,85.
Ottenheimer: M. Kl. 1928,32.
Petri: D. M. W. 1924,30.
Pfab: W.Kl. W. 1925,49.
Philiptschenko: Z. Kl. Med. 1929, H. 3.
Preuß: Kli. Wo. 1925,6.
Reiche: Med. Kl. 1925.
Reye: Sitzb. ärztl. Ver. Hambg. 1926. Med. Kl. 1929,7.
Rotter: Virch. Arch. 258.
K. Rupilus: Arch. f. Kindhlk. 1930,90.
Redlich: W. Kl. W.
R. Schäfer: D. Arch. kl. Med. 151.
Schilling: Das Blutbild (Jena, G. Fischer. 1929).
Schottmüller: M. m. W. 1928, 37 u. 38.; Nordd. Ges. f. inn. Med. 1928.
Manfr. Schnaser: Kli. Wo. 1928.
Schultz u. Jakobowitz: M. Kl. 1925, 44.
W. Schultz: D. M. W. 1927, 29.; M. M. W. 1928, 39; Kli. Wo. 1929, 33.
Spengler: M. Kl. 1923, 13.
Stern u. Hartmann: Kli. Wo. 1928, 26.
Stettner: Mschr. f. Kindhlk. 31.
Thoma: M. Kl. 1928, 52.
Türk: W. Kl. W. 1907, 6.
A. N. Tschistowitsch: D. Arch. kl. Med. 162 H. 3/4.
Jul. Weiß: Wien. Arch. inn. Med. 14 (1927).
Viktor Weiß: D. Arch. kl. Med. 106; Zbl. klin. Med. Bd. 14 (1927).
Zadek: Med. Kl. 1925.
Zikowsky: Sitzb. Ges. Aerzte Wien. 1927.; W. kl. W. 1927, 44 u. 45; W. kl. W. 1928, 29.

Lebenslauf

des Assistenzarztes Günther Schreiber.

Am 17. Jan. 1907 wurde ich als Sohn des Amtsrichters Heinrich Schreiber in Wetter b. Marburg geboren. Später verzogen meine Eltern nach Bielefeld, wo ich nach dreijähriger Vorschulzeit das dortige Gymnasium bis zur Versetzung nach Obertertia besuchte. Mein Vater wurde 1920 nach Kassel versetzt, und ich trat dort Pfingsten in die Obertertia des Realgymnasiums I ein. 1925 legte ich meine Reifeprüfung ab und entschloß mich zum Studium der Medizin in Marburg. Nach zwei Semestern ging ich nach Heidelberg, wo ich nach bestandenem Physikum auch das erste klinische Semester eingeschrieben blieb. Das nächste Semester studierte ich in München, dann kehrte ich nach Marburg zurück und legte hier im Wintersemester 1930/31 das medizinische Staatsexamen ab. Als Medizinalpraktikant war ich zunächst auf der Inneren, später auf der chirurgischen Abteilung des Landeskrankenhauses Kassel tätig. Während dieser Zeit fertigte ich bei Herrn Prof. Toenniessen (Leiter der Inneren Abt.) die vorliegende Dissertation an. Nach Abschluß des Praktikantenjahres war ich zunächst ½ Jahr als Vertreter bei einem praktischen Arzt tätig und bin jetzt wieder am Landeskrankenhaus Kassel als Assistenzarzt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren bzw. Privatdozenten:

In Marburg: v. Auwers, Claussen, Göppert, Korschelt, Nauck, Schaefer.

In Heidelberg: Freudenberg, Hoepke, Kallius, Lenard, Pütter, Dennig, Geßler, Gruhle, Hansen, Klug, Meyer-Groß, Schulze-Rhonhoff.

In München: Böhm, Borst, Döderlein, Lange II, v. Müller, v. Pfaundler, Straub, v. Zumbusch, Zweifel.

In Marburg: Bonhoff, Eimer, Freudenberg, Hildebrand, Geßner, Gürber, Grüter ,Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Löbell, Mauz, Müller, Naujoks, Ruete, Schubert, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.

Günther Schreiber.